



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(51) Int Cl⁶ A 61 L 27/00

GRANSKNINGS- MATERIALE

(11) 303425

(13) B1

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19952131	(86) Int. inng. dag og	
(22) Inng. dag	30.05.1995	søknadsnummer	01.12.1993, PCT/SE93/01032
(24) Løpedag	01.12.1993	(85) Videreføringsdag	30.05.1995
(41) Alm. tilgj.	30.05.1995	(30) Prioritet	04.12.1992, NO, 924697
(45) Meddelt dato	13.07.1998		
(73) Patenthaver	Astra AB, S-151 85 Södertälje, SE		
(72) Oppfinner	Jan Eirik Ellingsen, Bekkestua, NO		
	Gunnar Rølla, Oslo, NO		
(74) Fullmektig	Lars Brevig, Bryns Patentkontor AS, 0106 Oslo		

(54) Benevnelse Fremgangsmåte for behandling av et kirurgisk metallimplantat

(56) Anførte publikasjoner JP A 1-310664, JP A 3-146679, US 5039546

(57) Sammendrag Kirurgiske metallimplantatmaterialer som har forbedret forbindelsesstyrke med ben fremstilles når implantatene behandles før implantering med en vandig oppløsning av natriumfluorid.

Foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for behandling av et kirurgisk metallimplantat, spesielt et implantat fremstilt av titan eller en titanlegering.

5 Titan og titanlegeringer anvendes ofte som implantatmaterialer i dental- og ortopedisk kirurgi på grunn av deres gode kompatibilitet med benvev og deres tilbøyelighet til å danne et fast feste direkte med benvev. Samvirke mellom benvev og metall, som leder til en slik fast tilfesting, ble betegnet "osseointegrasjon" av Brånemark og medarbeidere, i Göteborg, Sverige, i den siste delen av 1970 årene, men mekanikken omkring tilfestingsprosessen er ikke enda helt ut forstått.

10 Standard kirurgisk teknikk for festing av et kirurgisk implantat innebærer en totrinnsprosess. I det første trinnet blir bløtvevet som dekker benvevet åpnet og en basisdel av implantatet anbragt i benvevet. Bløtvevet lukkes og implantatet får osseointegrere seg i en relativt lang tidsperiode. I det andre trinnet blir bløtvevet gjenåpnet og im-
15 plantatets belastningsbærende deler festes til basisdelen. En slik totrinnsprosess har visse ulemper fordi den lange tidsperioden som er nødvendig for osseointegrasjon er meget ukomfortabel for pasienten. Videre, innen ortopedi er det foretrukket å ha en ettrinnsoperasjon fordi et ledd, f.eks hofteleddet, ikke bør opereres to ganger hvis dette kan unngås. En nødvendighet ved en ettrinnsoperasjon er at tiden som skal til
20 for å oppnå tilstrekkelig styrke ved benvev-implantat-grenseflaten er kort. I tillegg kan det være problemer ved oppnåelse av fullstendig osseointegrasjon i de tilfeller hvor benkvaliteten er dårlig eller det tilgjengelige rommet begrenset, f.eks i overkjeven eller de bakre deler av underkjeven over nerven. På disse steder ville det derfor være ønskelig å stimulere regenereringen av benvevet omkring implantatet.

25 Det foreligger i dag flere metoder for behandling av implantater fremstilt av titan for å oppnå en bedre festing av implantatet. Noen av disse innebærer endring av implantatets topografi, f.eks ved å skape relativt store uregelmessigheter på implantatoverflaten for å oppnå en bedre mekanisk retensjon og for å øke festearealet, ved f.eks
30 plasmaspøyting, sandblåsing eller etsing. Selv om retensjonen kan forbedres kan den tid som er nødvendig for osseointegrasjonsprosessen bli lenger fordi benvevet vil måtte gro inn i overflatens uregelmessigheter.

Andre metoder innebærer forandring av implantatoverflatens kjemiske egenskaper. En
35 slik metode innebærer f.eks påføring av et lag av kjeramisk materiale slik som hydroksyapatitt på implantatoverflaten, blant annet for å stimulere regenereringen av benvevet. Kjeramiske belegg kan imidlertid være sprø og kan avflake eller brekke av

fra implantatoverflaten og dette kan igjen lede til at implantatet i siste instans bryter sammen.

Det kunne muligens sies at US patent 4.330.891 kombinerer hvert av de ovennevnte trekk ved at tilveiebringelsen av et element med en overflate som har mikrofordypninger hvilke befinner seg i et visst diameterområde, angis å bevirke forbedrede egenskaper med hensyn til bærerementets aksepterbarhet, og hovedsakelig forbedret holdbarhet for den friske innveksten av elementet på grunn av dets biologiske kvalitet.

I US patent 5.039.546 beskrives en fremgangsmåte for forbedring av beleggstyrkens stabilitet og minskning av bionedbrytningshastigheten for et belegg av kalsiumfosfatbasert materiale dannet på et metallsubstrat i en fluoridionholdig oppløsning i en tidsperiode som er nødvendig for å omdanne metallsubstratbelegget til et som inneholder mindre oppløselige fluoridforbindelser. US patentet lærer med andre ord behandling av belegget på et metallimplantat for å øke beleggets styrke og levetid ved å minske dets oppløselighet. Fremgangsmåten for oppnåelse av dette innebærer f.eks neddykking av det belagte implantatet i en oppløsning av ammoniumfluorid i 12 timer inntil belegget har blitt omdannet til et som inneholder mindre oppløselige fluoridforbindelser enn tidligere. Selv om foreliggende oppfinnelse hovedsakelig angår ubelagte metallimplantater så utelukker foreliggende oppfinnelse ikke behandling av belagte metallimplantater, og som det fremgår i det nedenstående er hydroksyapatittbelegg spesielt nevnt. Formålet med foreliggende oppfinnelse er imidlertid helt forskjellig fra det i US patentet og det faktum at neddykking i 12 timer i ammoniumfluorid forbedrer et beleggs styrke og levetid er ikke noen indikasjon på hvordan man skal forbedre et kirurgisk metallimplantats benforbindelsesstyrke. Læren i US patentet er ikke opptatt av benforbindelsesstyrken til et metallimplantat og representerer ingen hjelp når det gjelder å oppnå foreliggende oppfinnelses formål.

Formålet med foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe et kirurgisk metallimplantat som har forbedret styrke i forbindelse med ben. Dette formål oppnås ved å behandle et kirurgisk metallimplantat med en oppløsning av natriumfluorid ifølge foreliggende oppfinnelse.

Ifølge foreliggende oppfinnelse er det således tilveiebragt en fremgangsmåte for behandling av et kirurgisk metallimplantat før implantering, hvilket implantat ikke er belagt med et kalsiumfosfatbelegg, og denne fremgangsmåten er kjennetegnet ved

behandling av implantatet med en vandig oppløsning inneholdende natriumfluorid, hvor oppløsningen har en pH-verdi fra 2,5 til 6.

Den vandige oppløsningen har fortrinnsvis en pH-verdi fra 2,5 til 5.

5

Foreliggende oppfinnelse er av spesiell interesse for behandling av implantater av titan eller titanlegering, slik som Ti/Al/V-legering, men kan også anvendes for behandling av andre metallimplantater slik som de av zirkon og tantal, og belagte metallimplantater slik som hydroksyapatittbelagt titan.

10

Behandlingsoppløsningen inneholder fortrinnsvis natriumfluorid i en konsentrasjon av 0,1 % til mettet, slik som 0,4 % til mettet, eller 0,5 % til mettet. Mest foretrukket er natriumfluoridet tilstede i vesentlig mettet mengde ved romtemperatur, slik som 4 % ved romtemperatur.

15

Behandling av det kirurgiske metallimplantatet kan utføres på en hvilken som helst egnet måte, f.eks ved å neddykke implantatet i behandlingsoppløsningen i en tidsperiode og med eller uten omrøring. Det kan anvendes varierende temperaturer; parametre slik som temperatur og tid kan velges i overensstemmelse med behandlingsoppløsningens konsentrasjon og de andre prosessparametrene. For behandlinger ved romtemperatur bør behandlingen i de fleste tilfellene utføres i minst 10 sekunder, slik som fra 10 sekunder til 60 minutter; i tilfelle for en mettet oppløsning av fluorid er behandling ved romtemperatur i ca 5 minutter foretrukket. Behandlingen utføres hensiktsmessig ved standard trykk, men forhøyede trykk kan benyttes der dette er ønskelig. Behandlingen utføres fortrinnsvis ved standard trykk og temperatur.

20

Behandlingsoppløsningen ifølge foreliggende oppfinnelse kan simpelthen fremstilles ved oppløsning av den passende mengde av natriumfluorid i vann. pH-verdien kan nedsettes ved hjelp av små tilsetninger av syre, slik som HF eller HCl, og om nødvendig kan små mengder base tilsettes for å heve pH-verdien.

30

Før behandling kan implantatmaterialet renses ved hjelp av standard teknikker slik som velkjent på området.

Etter behandling kan implantatmaterialet vaskes i destillert vann og holdes under sterile forhold.

35

For titanimplantater behandlet ifølge foreliggende oppfinnelse var det for å fjerne eller forskyve nevnte implantater fra ben nødvendig med en kraft som var fire ganger større enn den som var nødvendig for å fjerne eller forskyve ubehandlede implantater. De testede implantatene hadde konisk form slik at mekaniske og friksjonsmessige innvirkninger ble minimalisert. Det antas at de forbedrede egenskapene som finnes hos implantater behandlet ifølge foreliggende oppfinnelse er resultatet av forbedret biokompatibilitet og osseointegrasjon som resulterer fra behandlingsprosessen. Mens man her ikke ønsker å begrense seg til angivelse av noen teori antas den forbedrede biokompatibilitet å skyldes, i det minste delvis, at fluorid bibeholdes på overflaten av det behandlede implantatet.

Oppfinnelsen vil nå bli illustrert ved hjelp av eksempler.

EKSEMPLER

15

Sammenligningseksempel

Seks kirurgiske implantater av kommersielt rent (c.p.) titan av en lengde på 5 mm og generell konisk form med en diameter ved en ende på 3 mm og ved den andre enden på 2 mm, ble fremstilt ved sponskjærende bearbeidelse ved bruk av en "Maximat super 11" (TM) dreiebenk. Arealet for de koniske sidene i implantatet, dvs den delen av implantatet som skal plasseres i benet, er derfor 39 mm².

Hvert implantat ble renset i overensstemmelse med en velkjent renseprosedyre som omfattet følgende trinn:

1. Behandling med trikloretylen ved bruk av ultralyd, i 15 minutter.
2. Skylding i absolutt etanol, i 10 sekunder.
3. Tre suksessive behandlinger med etanol ved bruk av ultralyd, hver i 10 minutter.

Hvert renset implantat ble emballert sterilt i en steril Mediplast (TM)-omhylling, og autoklavert i en Citomat 162 (TM) (LIC Company) autoklav, ved 120°C i 30 minutter.

35

Eksempel 1

Det ble på enkel måte tilveiebragt et natriumfluoridbad ved å oppløse natriumfluoridkrystaller i destillert vann til oppnåelse av en 4 % oppløsning. Badets pH-verdi ble
5 justert til pH 3,7 med 6 N saltsyre.

Seks implantater som var fremstilt, rensert, sterilt emballert og autoklavert nøyaktig som i det ovenfor angitte sammenligningseksemplet, ble fjernet fra deres sterile forpakninger, anbragt i natriumfluoridbehandlingsbadet og hensatt der i 10 minutter.
10 Deretter ble hvert implantat vasket tre ganger med et bad av destillert vann, i tidsperiode på 30 sekunder for hver vasking. Etter å ha fått tørke ved romtemperatur ble hvert implantat overført til en steril Mediplast (TM)-omhylling i påvente av kirurgisk implantering.

15 Implantatstudie

Chinchillakaniner ble benyttet som forsøksdyr. Kaninene ble vilkårlig fordelt med henblikk på kjønn, men alle hadde en vekt på 2,5 kg ved studiets begynnelse. Hvert dyr ble ved injeksjon gitt et sedativ ved bruk av en kombinasjon av fluanazonium 1,0
20 mg/kg og fentanylium 0,02 mg/kg (Hypnorm, Janssen Pharmaceuticals, Belgia) og lokalbedøvet med xylocain/adrenalin (AB Astra). Det ble boret to kaviteter i høyre ulna hos hver kanin ved bruk av standardiserte bor konstruert for å gi kaviteter i hvilke de koniske implantatene ville passe på nøyaktig måte. Implantater ifølge sammenligningseksemplet eller eksempel 1 ble plassert i kavitetene hos hver kanin
25 ved bruk av titanpinsetter for derved å unngå innvirkning av andre metaller, og hensatt i 60 dager.

Ved slutten av de 60 dagene ble kaninene avlivet ved injeksjon med pentobarbitolnatrium, og ulnaene fjernet og anbragt i steril fysiologisk saltoppløsning i påvente av
30 en "utskyvnings"-test samme dagen.

Et Instron modell 1121-apparat for strekktesting (Instron, U.K.) blant annet omfattende en understøttelsesjigg og et stempel justert for et belastningsområde på 0-200 N, ble benyttet for å måle den maksimale kraft som skulle til for å skille hvert
35 implantat fra ben. Freste spor, for tilpasning til understøttelsesjiggen, ble tilveiebragt i prøven som skulle testes, i benet som omga implantatets største ende, og prøven ble

plassert i understøttelsesjiggen. Stemplet ble senket ved en hastighet på 1 mm/min og den maksimale kraft som skulle til for å skille implantatet fra benet ble registrert.

Dette registrerte trykket gir en direkte bestemmelse av forbindelsesstyrken mellom
5 implantatet og benet; jo høyere den nødvendige kraften er desto sterkere er forbindelsen.

Resultatene er angitt i nedenstående tabell 1.

10 Tabell 1

Registrert kraft (N)

15	Implantater ifølge sammenligningseksemlene		Implantater ifølge eksempel 1	
	1	37,0	1	105,0
	2	47,5	2	121,0
	3	24,5	3	100,0
20	4	11,5	4	118,2
	5	28,5	5	125,0
	6	16,0	6	128,0
	middel 27,5		middel 116,2	

25

Den meget større styrken på benforbindelsen med implantater behandlet ifølge foreliggende oppfinnelse fremgår tydelig fra det ovenstående.

Histologisk undersøkelse viste at implantatene ifølge eksempel 1 til og med i ulna's
30 spongiosa var omgitt av et tykt lag av nydannet ben som var i nær kontakt med implantatene. I motsetning til dette var de ubehandlede implantatene, dvs de ifølge sammenligningseksemlene, kun delvis dekket av et tynt benlag i spongiosaområdet.

P a t e n t k r a v

1.

Fremgangsmåte for behandling av et kirurgisk metallimplantat før implantering,
5 hvilket implantat ikke er belagt med et kalsiumfosfatbelegg, k a r a k -
t e r i s e r t v e d behandling av implantatet med en vandig oppløsning
inneholdende natriumfluorid, hvor oppløsningen har en pH-verdi fra 2,5 til 6.

2.

10 Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den
vandige oppløsningen har en pH-verdi fra 2,5 til 5.

3.

Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, k a r a k t e r i s e r t
15 v e d at det kirurgiske metallimplantatet omfatter titan eller en titanlegering.

4.

Fremgangsmåte ifølge krav 1, 2 eller 3, k a r a k t e r i s e r t
v e d at oppløsningens konsentrasjon av natriumfluorid er i området fra 0,1 % til
20 mettet.

5.

Fremgangsmåte ifølge krav 4, k a r a k t e r i s e r t v e d at
oppløsningens konsentrasjon av natriumfluorid er i området fra 0,4 % til mettet.
25

6.

Fremgangsmåte ifølge krav 4, k a r a k t e r i s e r t v e d at
oppløsningen av natriumfluoridoppløsning er vesentlig mettet ved romtemperatur.

30 7.

Fremgangsmåte ifølge krav 4, 5 eller 6, k a r a k t e r i s e r t
v e d at oppløsningens konsentrasjon av natriumfluorid er ca 4 % ved romtempera-
tur.

35 8.

Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1-3 og 7, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at oppløsningens pH-verdi er ca 3,7.

9.

Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av de foregående krav, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at behandlingen omfatter neddykking av implantatet i
den vandige oppløsningen ved romtemperatur i en tidsperiode på minst 10 sekunder.

5

10.

Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1-3 og 8-9, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at behandlingen omfatter neddykking av implantatet i
den vandige oppløsningen ved romtemperatur i fra 10 sekunder til 5 minutter.

10

11.

Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1-3 og 8-10, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at behandlingen omfatter neddykking av implantatet i
den vandige oppløsningen av natriumfluorid ved romtemperatur i en periode på ca 5
15 minutter.